

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Etäinen iskeeminen esialtistus - laboratoriosta kliiniseen käyttöön?

Haapanen, Henri

2018

---

Haapanen , H , Anttila , T , Juvonen , T & Anttila , V 2018 , ' Etäinen iskeeminen esialtistus - laboratoriosta kliiniseen käyttöön? ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 5 , Sivut 433-439 . < <http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14200> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/302255>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

Henri Haapanen, Tuomas Anttila, Tatu Juvonen ja Vesa Anttila

## Etäinen iskeeminen esialtistus – laboratorion kiiiniseen käyttöön?

Etäisessä iskeemisessä esialtistuksessa iskemiaa hyvin sietävä kudus tai elin altistetaan yhdelle tai useammalle lyhytkestoiselle iskemiajaksolle, jolloin hapenpuutteelta suojaava vaikutus välittyy muualle elimistöön. Tämä suojausvaikutus voi välittyä nopeasti humoraalisen, hermostollisen tai tulehduksellisen säätelyn kautta sekä hitaammin hapenpuutteen aktivoimien geenien proteiinisynteesin välityksellä. Vaikka useissa koe-eläintutkimuksissa onkin tehty lupaavia havaintoja, kliiniset tutkimustulokset ovat olleet osittain ristiriitaisia. Iskeemisen esialtistuksen sydäntä suojaavista vaikutuksista on raportoitu laajasti. Suotuisia vaikutuksia on havaittu myös uhkaavan aivojen hapenpuutteen sekä maksan ja munuaisten iskemian yhteydessä. Etäinen iskeeminen esialtistus on houkutteleva hoitomuoto, sillä se on yleensä hyvin siedetty, turvallinen, edullinen ja helposti toteutettavissa. Jatkotutkimuksia tarvitaan kuitenkin vielä, jotta tämän suojausmenetelmän mahdolliset hyödyt ja indikaatiot tarkentuvat.

Rasituksen alkuun ajoittuva ja sen jälkeen ohimenevä rintakipuoire (warm up angina) on kuvattu jo 1700-luvulla, ja sitä on pidetty eräänä iskeemisen esialtistuksen muotona (1). Nykykäsityksen mukaan sen mekanismi saattaa kuitenkin poiketa varsinaisesta iskeemisestä esialtistuksesta (ischemic preconditioning, IPC).

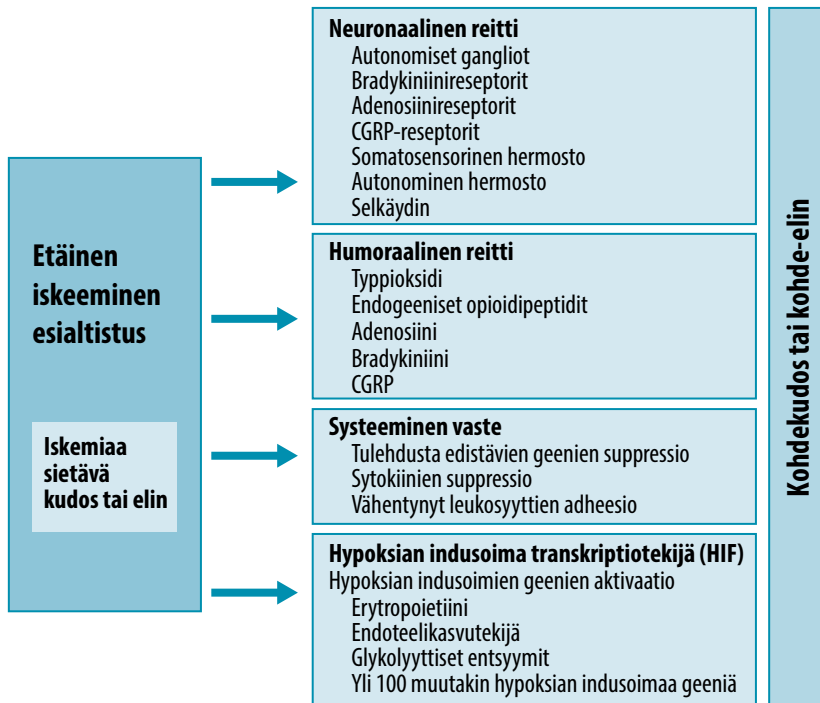
Iskeemisen esialtistuksen vaikutus havaittiin kokeellisessa sydäninfarktimallissa 1980-luvulla. Sydäninfarktin koko pieneni merkittävästi, kun sepelvaltimoiden verenkierto suljettiin neljä kertaa viiden minuutin ajaksi ennen pysyvää sepelvaltimon sulkua (2). Myöhemmin osoitettiin, että sydäntä suojaava vaikutus välittyy myös muualle elimistössä tehdyn iskeemisen esialtistuksen kautta, ja näin luotiin käsite etäinen iskeeminen esialtistus (remote ischemic preconditioning, RIPC) (3). Suurilla koe-eläimillä tehdyissä

**Etäinen iskeeminen esialtistus parantaa hapenpuutteelle herkän elimen suojaantumista iskeemiseltä vauriolta**

kokeissa osoitettiin esialtistavan raajaiskemian pienentävän sydäninfarktin kokoa (4).

Kliinisessä käytössä etäisessä iskeemisessä esialtistuksessa esitetään toistetuksi lyhyinä ajanjaksoina verenvirtaus ei-elintärkeään kudokseen tai elimen: esimerkiksi verenpainemansetilla voidaan estää verenvirtaus ylä- tai alaraajaan. Tavallisesti verenkierto pysäytetään (iskemia) viideksi minuutiksi, minkä jälkeen verenkierto palautetaan (reperfuusio) viiden minuutin ajaksi. Tämä sykli toistetaan neljä kertaa.

Etäisen iskeemisen esialtistuksen on osoitettu parantavan hapenpuutteelle herkän elimen suojaantumista iskeemiseltä vauriolta. Lupaavia tutkimustuloksia on saatu etenkin sydänlihaskvaurion pienentämisestä infarktin yhteydessä. Tanskassa menetelmää käytetään kuljetettaessa sydäninfarktipotilasta sairaalaan. Toisaalta tulokset ovat sydänleik-



**KUVA.** Etäisen iskeemisen esialtistuksen mekanismit. CGRP = kalsitoniinigeeniin liittyvä peptidi

kausten yhteydessä olleet osittain ristiriitaisia. Etäistä iskeemistä esialtistusta on tutkittu myös keskushermoston suojauksessa sekä munuais- ja maksansiirtojen yhteydessä. Tarvitaankin jatkotutkimuksia, jotta tämän edullisen ja helposti toteutettavan suojausmenetelmän mahdolliset hyödyt ja indikaatiot tarkentuvat. Lisää tietoa tarvitaan myös etäisen iskeemisen esialtistuksen vaikutuksista eri elimiin, koska toistaiseksi ei ole täysin selvää, suojautuuko keskushermosto samalla mekanismilla kuin esimerkiksi sydän.

## Reitti esialtistetusta elimestä kohde-elimen suojaukseen

Mielenkiintoisin piirre iskeemisessä esialtistuksessa on sen kyky suojata hapenpuutteelle herkkiä elimiä ja kudoksia, vaikka esialtistus tehdään etäällä sijaitsevista paremmin hapenpuutetta sietävistä kudoksista tai elimistä. Etäisen iskeemisen esialtistuksen mekanismeina pidetään kudoksen tai elimen iskemian ja reperfuusion seurauksena verenkiertoon erittyviä

tekijöitä (humoraalinen säätely), hermoston vasteita (neuronaalinen säätely), tulehdusvasteen muokkautumista ja hapenpuutteen aktiivimien useamman kuin sadan geenin kautta tapahtuvaa suojaantumista (**KUVA**).

**Humoraalinen reitti.** Iskeemisen esialtistuksen alaisesta kudoksesta vapautuu verenkiertoon liukoisia tekijöitä, jotka kulkeutuvat iskemialle herkkiin kudoksiin ja suojaavat niitä. Koe-eläinmalleissa esialtistetusta sydäimestä kerätyn sepelvaltimohuuhteen on raportoitu suojaavan altistamatonta sydäntä iskemialta (5). Puristavalla mansetilla aiheutetun raajaiskemian verisuonille aiheuttaman painevaikutuksen vapauttaman typpioksidin on todettu suurentavan sydäntä suojaavan nitriitin pitoisuutta verenkierrossa (6).

Myös stroomasoluvälitteisen tekijä 1 alfan (stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ ) pitoisuuksien suurentumista on havaittu esialtistuksen jälkeen, ja mikro-RNA:n on osoitettu osallistuvan iskeemisen esialtistuksen välittymiseen. Solunulkoiset vesikkelit (eksosomit ja

mikrovesikkelit) ovat solujen tuottamia solukalvon rajaamia rakenteita ja näyttävät osallistuvan esialtistuksen välitysmekanismiin (7). Vaikka kaikki edellä mainitut tekijät ovat selkeästi humoraalisia tekijöitä ja osallistuvat esialtistuksen vaikutuksen välittämiseen, ne eivät yksinään täysin selitä ilmiötä.

Koska hapenpuute aiheuttaa monimuotoisen vaurion, joka vaikuttaa useisiin solun toimintoihin, on selvää, että iskeeminen esialtistus aktivoi useiden humoraalisten tekijöiden vapautumista ja että siihen osallistuu useita sisäsyntyisiä suojausmekanismeja. Solun pinnan täytyy tunnistaa iskeemisen esialtistuksen aiheuttama signaali, ja solun on varauduttava tulevaan hapenpuutteeseen.

**Neuronaalinen reitti.** Koe-eläinmallien perusteella lyhytaikainen iskemia itsessään ei ole vaatimus etäiselle iskeemiselle esialtistukselle. Perifeerisen kipuaistimuksen, kuten kirurgisen trauman, on osoitettu suojaavan sydäntä hapenpuutteelta (8). Paikallisella hermoärsykkeellä näyttää olevan samanlaisia vaikutuksia kuin etäisellä iskeemisellä esialtistuksella, ja tämä vaikutus häviää hermotuksen estämisellä (9). Etäisen iskeemisen esialtistuksen sydäntä suojaava vaikutus riippuu käsitellyn elimen afferentista hermotuksesta ja intaktista parasympaattisesta aktiivisuudesta (10). Aivojen suojaumisessa etäisen iskeemisen esialtistuksen neuronaalinen osuus on osoitettu koe-eläintutkimuksissa, joissa sensorisen hermotuksen estäminen on vähentänyt esialtistuksen tehoa (11).

Neuronaalisen reitin osiin kuuluvat somatosensorinen ja autonominen hermosto sekä selkäydin. Kipua aistivan ääreishermotuksen osallistuminen näyttää selvältä, mutta vapautuvan välittäjämolekyylin luonne ja kulku kohdekudokseen joko neuronaalista tai humoraalista reittiä pitkin vaatii vielä lisäselvityksiä. Esialtistetusta kudoksesta vapautuu adenosiniä, bradykiniiniä tai kalsitoniinigeeniin liittyvää peptidiä (CGRP). Nämä endogeeniset tekijät stimuloivat afferentteja hermosäikeitä, jotka siirtävät vaikutuksen kohdekudokseen ja saavat aikaan suojaavia solutoimintoja (12).

Terveiltä tai komplisoitumatonta diabetesta sairastavilta ihmisiltä iskeemisen esialtistuksen jälkeen otetuista verinäytteistä eristetyllä liuok-

sella saatiin Langendorffin mallissa kanin sydän suojautumaan iskeemiseltä vauriolta. Sen sijaan diabeettista neuropatiaa sairastavien verta käytettäessä vastaavaa suojausvaikutusta ei todettu. Tämä osoittaa, että välittäjäaineen vapautumiseen kuuluu myös neuronaalinen reitti (13).

**Systeeminen vaste.** Adheesiomolekyylien, intersellulaarisen adheesiomolekyyli 1:n (ICAM-1) ja P-selektiinin, on osoitettu vähenävän solukalvolla iskeemisen esialtistuksen jälkeen (14). Iskeeminen esialtistus säätelee valkosolujen ja verisuonen endoteelin välistä vaikutusta, minkä seurauksena iskeemisellä alueella aktivoituneiden valkosolujen määrä vähenee. Lisäksi iskeeminen esialtistus näyttää vähentävän tulehdusta edistävien geenien ilmentymistä kiertävissä valkosoluissa. Nämä geenit liittyvät valkosolujen aktiivisuuteen, solujen kiinnittymiseen ja solujenväliseen signaalointiin (15). Etäinen iskeeminen esialtistus heikentää tulehdusvastetta ja siten myös vähentää iskeemisen vaurion etenemistä.

**Molekulaariset mekanismit.** Mitokondrioiden toimintahäiriö on merkittävä tekijä reperfuusioauriossa. Etäinen iskeeminen esialtistus välittyy kohdekudokseen solujen pinnan reseptoreiden välityksellä. Välittäjä-ärsyke saa aikaan useiden tekijöiden, esimerkiksi adenosiniin, bradykiniinin ja endogeenisten opioidipeptidien, vapautumisen. Nämä molekyylit tarttuvat omiin G-proteiinikytkentäisiin reseptoreihin solukalvolla ja aktivoivat edelleen useita monimutkaisia solunsisäisiä välittäjäreittejä. Näihin mekanismeihin liittyvät proteiinikinaasien aktivoituminen iskeemisen esialtistuksen aikana ja pyrkimys säilyttää mitokondrioiden toiminta estämällä mitokondrioiden solukalvon aukkojen avautuminen (16).

Aluksi hapenpuute johtaa soluissa tilapäiseen adenosinitrifosfaatti (ATP) -pitoisuuden laskuun. Mitokondriaalisen ATP-synteesin estyminen johtaa jo minuuteissa solun ATP:n ja adenosinidifosfaatin (ADP) suhteen pienentymiseen. Tämän seurauksena ATP:n aineenvaihduntatuotteet, kuten ADP, adenosinimonofosfaatti (AMP) ja adenosini voivat indusoida iskemian sietämiselle edullisia toimintoja (17). Adenosiniin on osoitettu lieventävän iskeemisiä vaurioita. Pienentynyt ATP:n ja ADP:n suh-

de saattaa myös aktivoida mitokondrioiden kaliumkanavia ( $K^+_{ATP}$ -kanavia), jotka vaikuttavat iskeemisen toleranssin kehittymisen kannalta olennaisilta (18).

**Hypoksian indusoima transkriptiotekijä (HIF)** koostuu kahdesta epävakaaasta alayksiköstä (alfa- ja beeta-alayksiköt), jotka hapenpuutteen yhteydessä pysyvät yhdessä. Iskemiassa stabiili HIF indusoi yli sataa geenii, joiden tuotteet auttavat soluja suojaautumaan hapenpuutetta vastaan. HIF:n indusoidut geenit tuottavat muun muassa erytropoietiinia, transferriniä, endoteelikasvutekijää (VEGF) ja useita glykolyttisiä entsyymejä. Etäisen iskeemisen esialtistuksen on osoitettu suurentavan HIF-1-alfa-proteiinin pitoisuuksia sydänlihaksessa (19).

## Ajotus

Useimmissa sekä kokeellisissa että kliinisissä tutkimuksissa etäinen iskeeminen esialtistus on toteutettu 30–40 minuuttia ennen varsinaista kohdekudoksen iskemiaa. Optimaalista ajoitusta ei ole tutkittu, ja esimerkiksi tanskalainen aineisto osoittaa, että esialtistuksen suorittaminen vielä ST-nousuinfarktin aikanakin vähentää sydänkuolleisuutta ja aivojen iskeemistä vauriota (20,21).

Etäinen iskeeminen esialtistus voidaan jakaa myös suojaavan mekanismin mukaan ajallisesti kahteen muotoon, varhaiseen ja viivästyneeseen. Molempia muotoja on havaittu sekä keskushermoston että sydämen suojauksessa, mutta viivästynyt mekanismi näyttää olevan merkittävä erityisesti aivojen suojaautumiselle. Varhainen muoto ei vaadi uutta proteiinisynteesiä vaan kohdistuu lähinnä proteiinien biosynteesinaikaisiin tai -jälkeisiin entsymaattisiin post-translationalaisiin muutoksiin. Tämä vaikutus on lyhyt sekä ohimenevä ja kestää minuutteja tai tunteja. Viivästynyt suojausvaikutus välittyy ainakin osaksi HIF:n kautta, vaatii uutta proteiinisynteesiä ja kestää tunteja tai päiviä (22).

## Sydämen suojaus

Etäisen iskeemisen esialtistuksen sydäntä suojaavia vaikutuksia on tutkittu laajalti. Vaikka

koe-eläinmalleilla on saatu lupaavia tuloksia, niiden toistaminen kliinisissä tutkimuksissa on osoittautunut haastavaksi. Synnynnäisten sydänvikojen korjausleikkausten yhteydessä etäisen iskeemisen esialtistuksen jälkeen havaittiin vähemmän sydänentsyymien vapautumista (23). Vuonna 2013 julkaistussa kliinisessä satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa saatiin esialtistavalla raajaiskemialla tehostettua ohitusleikkauksen aikaista sydämen suojausta ja pienennettyä kuolleisuutta (24). Sepelvaltimoiden pallolaajennuksen jälkeisiä vakavia sydämen ja aivojen haittatapahtumia (yhdistetty muuttuja, johon sisältyivät kuolleisuus, sydäninfarkti, aivoverenkiertohäiriö, aivohalvaus ja sairaalahoitoa vaatinut sydämen vajaatoiminta) pystyttiin vähentämään etäisellä iskeemisellä esialtistuksella (25). Sydäninfarktipotilaille ennen sairaalan saapumista ja sepelvaltimon aukaisua tehdyllä raajaiskemialla saatiin pienennettyä sydäninfarktin kokoa (26). Etäinen iskeeminen esialtistus ennen sepelvaltimoiden pallolaajennusta ST-nousuinfarktin yhteydessä pienensi infarktin kokoa satunnaistetussa tutkimuksessa (27).

Vuonna 2016 julkaistuissa laajoissa noin 1 500 potilasta käsittävissä satunnaistetuissa ja kontrolloiduissa monikeskustutkimuksissa RIPHeart ja ERICCA etäisen iskeemisen esialtistuksen suojavaikutuksia tutkittiin sydänkirurgian yhteydessä (28,29). Iskeeminen esialtistus toteutettiin ennen sydänleikkausta yläraajaan neljästi toistetulla viiden minuutin mansettipuristuksella, jota seurasi viiden minuutin reperfuusiojakso. Tutkimusten pääte-tapahtumina tarkasteltiin kuolemaa, sydäninfarktia, sepelvaltimoiden revaskularisaatiota, aivoinfarktia ja akuuttia munuaisvauriota. Kummassakaan tutkimuksessa ei saatu ryhmien välille merkitseviä eroja. Vaikka tutkimukset olivat huolellisesti suunniteltuja ja toteutettuja, niihin liittyi useita tuloksiin vaikuttavia rajoituksia. Tutkimuksiin osallistuneet potilaat olivat varsin sairaita. Leikkauriskia kuvaavat EuroSCORE-pisteet olivat suuria (keskimäärin 4,2 ja 6), ja useat potilaat sairastivat kohonnutta verenpainetta, hyperkolesterolemiaa ja diabetesta, mikä saattoi vaikuttaa sydänsuojaus- välittymiseen.

Sydänleikkaukseen liittyvä sydämen pysäyttäminen ja hypotermia sinänsä voivat vaikuttaa iskeemisen esialtistuksen mekanismeihin. Näissä tutkimuksissa käytetty propofolianestesia vaimentaa iskeemisen esialtistuksen vaikutusta. RIPHeart- ja ERICCA-tutkimukset osoittivat, ettei etäinen iskeeminen esialtistus ole kaikissa sydänkirurgisissa leikkauksissa hyödyllinen, mutta aihetta on syytä selvittää jatkossa tarkemmin sekä sydänkirurgiassa että muissakin elintärkeiden elinten iskemiaan johtavissa tilanteissa.

## Keskushermoston suojaus

Vaikka sydäntä suojaavia vaikutuksia on tutkittu enemmän, etäinen iskeeminen esialtistus suojaa myös keskushermostoa. Etäisellä iskeemisellä esialtistuksella saatiin koe-eläintutkimuksessa aikaan histologisestikin selkeä aivojen suojautuminen iskeemiseltä vauriolta (30). Kokeellisissa malleissa todettiin esialtistavan raajaiskemian parantavan selkäytimen motorisia herätevasteita (31,32). Suojaava vaikutus voisi perustua iskemiajaksojen laukaisemien tekijöiden veri-likvoriesteen stabiloivaan vaikutukseen samalla tavalla kuin sen on osoitettu vaikuttavan veri-aivoesteen stabiiliuteen (33). Toisaalta kokeellisissa mallissa on osoitettu, että selkäydin saattaa toimia osana esialtistavan raajaiskemian mekanismeja, koska sen katkaiseminen kemiallisesti poistaa raajaiskemian vaikutuksen (34). Tämä voi viitata siihen, että etäisen esialtistavan iskemian mekanismi on monimuotoinen ja erilaiset vaikutusreitit aktivoituvat eri elimien kohdalla.

Kliiniset tutkimukset etäisen iskeemisen esialtistuksen keskushermostoa suojaavista vaikutuksista ovat toistaiseksi olleet pieniä. Kaulavaltimokirurgian yhteydessä toteutettu etäinen iskeeminen esialtistus vaikuttaa hyödylliseltä (35). Mielenkiintoinen löydös oli terveiden aikuisten motorisen oppimisen paraneminen etäisen iskeemisen esialtistuksen jälkeen (36). Aivohalvauksen jälkeen trombolyyysiin yhdistetyllä etäisellä iskeemisellä esialtistuksella saatiin pienennettyä aivokudosvauriota (37). Satunnaistetussa tutkimuksessa esialtistusryhmään kuuluneiden kaularankaleikattujen potilaiden

## Ydinasiat

- ▶ Etäisessä iskeemisessä esialtistuksessa kudoksen tai elin altistetaan lyhytkestoisille iskemiajaksoille, joista seuraa hapenpuutteelta suojaava vaikutus myös muualla elimistössä.
- ▶ Iskeemisen esialtistuksen on osoitettu suojaavan sydäntä, keskushermostoa, munuaisia ja maksaa hapenpuutteen aikana.
- ▶ Tarkkaa etäisen iskeemisen esialtistuksen mekanismeja ei vielä tunneta.

seerumissa havaittiin pienemmät hermosolujen vauriossa vapautuvien S-100-proteiini B:n ja enolaasin pitoisuudet. Myös neurologista toipumista kuvaavat pisteet olivat parempia seitsemän päivän sekä yhden ja kolmen kuukauden kuluttua leikkauksesta (38).

## Muiden elintärkeiden elinten suojaus

Munuaisten suojaaminen iskeemisiltä vaurioilta etäisellä iskeemisellä esialtistuksella on ollut vilkkaan kokeellisen tutkimuksen kohteena, ja koe-eläinmalleissa seerumin kreatiniini- ja ureapitoisuus on saatu vähenemään ja histologinen munuaisvaurio pienenemään (39). Elektiivisen sepelvaltimovaroaineekuvauksen yhteydessä etäisellä iskeemisellä esialtistuksella saatiin varjoaineen käyttöön liittyvä akuutti munuaisvaurio vähenemään. Verrokkiryhmässä munuaisvaurio kehittyi 40 %:lle ja esialtistusryhmässä 12 %:lle (40). Munuaissiirtopotilaiden satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa REPAIR-tutkimuksessa etäinen iskeeminen esialtistus johti munuaissiirteeseen parempaan glomerulussuodatuksen (41).

Vaikka etäisellä iskeemisellä esialtistuksella on saatu maksansiirron yhteydessä lupaaviakin tuloksia, satunnaistetussa ja kontrolloidussa RIPCOLT-tutkimuksessa etuja ei lyhyessä seurannassa todettu (42).

## Toteutus ja turvallisuus

Yleensä etäiseen iskeemiseen esialtistukseen käytetään joko olkavarren tai reiden ympärille asetettua verenpainemansettia, joka täytetään 200 mmHg:n paineeseen tai vähintään 30 mmHg yli potilaan systolisen verenpaineen. Tavallisimmin käytetään viiden minuutin iskemiajaksoa, jota seuraa viiden minuutin reperfuusiovaihe neljästi toistettuna. Tämä malli on peräisin varhaisista kokeellisista esialtistutkimuksista (2). Asianmukaisia etäisen iskeemisen esialtistuksen ajoitusta ja määrää selvittäviä tutkimuksia ei toistaiseksi ole. Esialtistava raajaiskemia on edullinen ja helposti toteutettavissa. Raajojen kudokset sietävät hyvin lyhytkestoista hapenpuutetta. Mikrodialyysitutkimuksissa puristusmansetin ei ole todettu aiheuttavan pysyviä soluvaurioita tai neurovaskulaarisia vammoja (43).

## Lopuksi

Etäisen iskeemisen esialtistuksen on osoitettu suojaavan tehokkaasti sydäntä koe-eläinmalleissa. Useissa kliinisissä tutkimuksissa sepelvaltimokirurgian yhteydessä on todettu sydänperäisten biomarkkereiden, kuten troponiinin vapautumisen väheneminen. Useissa tutkimuksissa etäinen iskeeminen esialtistus on pienentänyt potilaiden, joille on tehty sepelvaltimoiden avaavia toimenpiteitä tai ohitusleikkaus,

sydäninfarktin kokoa. Kahdessa laajassa kolmannen vaiheen kliinisessä sydänkirurgisessa tutkimuksessa tulokset olivat neutraalit, mutta näihin tutkimuksiin liittyi monia sekoittavia tekijöitä. Käynnissä on useita satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia etäisestä iskeemisestä esialtistuksesta sydänkirurgian, gastroenterologisen kirurgian, neurokirurgian, neurologian, kivunhoidon ja munuaisten suojauksen yhteydessä.

Tarkkaa etäisen iskeemisen esialtistuksen mekanismia ei vielä tunneta. Yleisesti mekanismina pidetään etäisen elimen iskemian ja reperfuusion seurauksena verenkiertoon vapautuvia suojaavia liukoisia tekijöitä ja hermoston vasteita. Viivästynyt suojavaikutus vaatii geenien indusoitumista ja uutta proteiinisynteesiä. Lisäksi on mahdollista, että eri elinten osalta aktivoituvat erilaiset suojausjärjestelmät. ■

**HENRI HAAPANEN, LL, väitöskirjatutkija**

**TUOMAS ANTILA, LL, väitöskirjatutkija**

Oulun yliopisto

**TATU JUVONEN, professori, sydänkirurgian ylilääkäri**

Sydän- ja keuhkokeskus, sydänkirurgian linja, HYKS  
Kirurgian, anesthesiologian ja tehohoidon tutkimusryhmä,  
Oulun yliopisto

**VESA ANTILA, dosentti, sydän- ja thoraxkirurgian ylilääkäri**

Sydänkeskus, TYKS

### SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

### SUMMARY

#### Remote ischemic preconditioning – from the laboratory to clinical use?

In remote ischemic preconditioning (RIPC), short periods of local ischemia followed by reperfusion prepare a remote tissue or organ to resist a subsequent, more severe ischemia-reperfusion injury. The signaling mechanism of RIPC can be humoral communication, neuronal stimulation, modification of immune responses, and activation of hypoxia inducible genes. Despite promising evidence from experimental studies, the clinical effects of RIPC have been controversial. Although the cardioprotective pathways of RIPC are more widely studied, there is also evidence of benefits in central nervous system, kidney and liver protection. RIPC is a very attractive management method since it is generally well tolerated, safe, affordable, and easily performed.

## KIRJALLISUUTTA

- Heberden WA. A letter to Dr Heberden, concerning the angina pectoris; and an account of the dissection of one; who had been troubled with that disorder. *Med Trans Coll Phys* 1785;3:1–11.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–36.
- Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, ym. Myocardial protection by brief ischemia in non-cardiac tissue. *Circulation* 1996;94:2193–200.
- Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, ym. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 2002;106:2881–3.
- Dickson EW, Lorbar M, Porcaro WA, ym. Rabbit heart can be “preconditioned” via transfer of coronary effluent. *Am J Physiol* 1999;277:H2451–7.
- Hepponstall M, Ignjatovic V, Binos S, ym. Remote ischemic preconditioning (RIPC) modifies plasma proteome in humans. *Plos One* 2012;7:e48284.
- Giritz Z, Varga ZV, Baranyai T, ym. Cardioprotection by remote ischemic preconditioning of the heart is mediated by extracellular vesicles. *J Mol Cell Cardiol* 2014;68:75–8.
- Jones WK, Fan GC, Liao S, ym. Peripheral nociception associated with surgical incision elicits remote nonischemic cardioprotection via neurogenic activation of protein kinase C signaling. *Circulation* 2009;120(II Suppl):S1–9.
- Redington KL, Disenhouse T, Strantzis SC, ym. Remote cardioprotection by direct peripheral nerve stimulation and topical capsaicin is mediated by circulating humoral factors. *Basic Res Cardiol* 2012;107:241.
- Basalay M, Barsukevich V, Mastitskaya S, ym. Remote ischemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Exp Physiol* 2012;97:908–17.
- Malhotra S, Naggar I, Stewart M, ym. Neurogenic pathway mediated remote ischemic preconditioning protects the brain from transient focal ischemic injury. *Brain Res* 2011;1386:184–90.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res* 2008;79:377–86.
- Jensen RV, Stottstrup NB, Kristiansen SB, ym. Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. *Basic Res Cardiol* 2012;107:285.
- Peralta C, Fernandez L, Panes J, ym. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology* 2001;33:100–13.
- Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, ym. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics* 2004;19:143–50.
- Thompson JW, Narayanan SV, Koronowski KB, ym. Signaling pathways leading to ischemic mitochondrial neuroprotection. *J Bioenerg Biomembr* 2015;47:101–10.
- Budd SL, Nicholls DG. A reevaluation of the role of mitochondria in neuronal Ca<sup>2+</sup> homeostasis. *J Neurochem* 1996;66:403–11.
- Blondeau N, Plamondon H, Richelme C, ym. K(ATP) channel openers, adenosine agonists and epileptic preconditioning are stress signals inducing hippocampal neuroprotection. *Neuroscience* 2000;100:465–74.
- Albrecht M, Zitta K, Bein B, ym. Remote ischemic preconditioning regulates HIF-1α levels, apoptosis and inflammation in heart tissue of cardio-surgical patients: a pilot experimental study. *Basic Res Cardiol* 2013;108:314.
- Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, ym. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014;35:168–75.
- Pryds K, Terkelsen CJ, Sloth AD, ym. Remote ischaemic conditioning and healthcare system delay in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2016;102:1023–8.
- Bhuiyan MI, Kim YJ. Mechanisms and prospects of ischemic tolerance induced by cerebral preconditioning. *Int Neuro-urol J* 2010;14:203–12.
- Cheung MMH, Kharbanda RK, Konstantinov IE, ym. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2277–82.
- Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, ym. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2013;382:597–604.
- Davies WR, Brown AJ, Watson W, ym. Remote ischemic preconditioning improves outcome at 6 years after elective percutaneous coronary intervention: the CRISP stent trial long-term follow-up. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:246–51.
- Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, ym. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:727–34.
- White SK, Frohlich GM, Sado DM, ym. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:178–88.
- Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, ym. A multicenter trial of remote ischemic preconditioning for heart surgery. *N Engl J Med* 2015;373:1397–407.
- Hausenloy DJ, Candillo L, Evans R, ym. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;373:1408–17.
- Jensen HA, Loukogeorgakis S, Yannopoulos F, ym. Remote ischemic preconditioning protects the brain against injury after hypothermic circulatory arrest. *Circulation* 2011;123:714–21.
- Herajärvi J, Anttila T, Sarja H, ym. Exploring spinal cord protection by remote ischemic preconditioning: an experimental study. *Ann Thorac Surg* 2017;103:804–11.
- Haapanen H, Herajärvi J, Arvola O, ym. Remote ischemic preconditioning protects the spinal cord against ischemic insult: an experimental study in a porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:777–85.
- Yu Q, Huang J, Hu J, Zhu H. Advance in spinal cord ischemia reperfusion injury: blood-spinal cord barrier and remote ischemic preconditioning. *Life Sci* 2016;154:34–8.
- Wong GT, Lu Y, Mei B, ym. Cardioprotection from remote preconditioning involves spinal opioid receptor activation. *Life Sci* 2012;91:860–5.
- Walsh SR, Nouraei SA, Tang TY, ym. Remote ischemic preconditioning for cerebral and cardiac protection during carotid endarterectomy: results from a pilot randomized clinical trial. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44:434–9.
- Cherry-Allen KM, Gidday JM, Lee JM, ym. Remote limb ischemic conditioning enhances motor learning in healthy humans. *J Neurophysiol* 2015;113:3708–19.
- Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D, ym. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with an acute ischemic stroke: a randomized trial. *Stroke* 2014;45:159–67.
- Hu S, Dong HL, Li YZ, Luo ZJ, ym. Effects of remote ischemic preconditioning on biochemical markers and neurologic outcomes in patients undergoing elective cervical decompression surgery: a prospective randomized controlled trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:46–52.
- Wever KE, Menting TP, Rovers M, ym. Ischemic preconditioning in the animal kidney, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e32296.
- Er F, Nia AM, Dopp H, ym. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy. Randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation* 2012;126:296–303.
- MacAllister R, Clayton T, Knight R, ym. Remote preconditioning for protection against ischaemia-reperfusion in renal transplantation (REPAIR): a multicenter, multinational, double-blind, factorial designed randomized controlled trial. Southampton: NIHR Journals Library, EME 2015.
- Robertson FP, Goswami R, Wright GP, ym. Remote ischaemic preconditioning in orthotopic liver transplantation (RIPCOLT trial): a pilot randomized controlled feasibility study. *HPB (Oxford)* 2017;19:757–67.
- Bilgin-Freiert A, Dusick JR, Stein NR, ym. Muscle microdialysis to confirm sublethal ischemia in the induction of remote ischemic preconditioning. *Transl Stroke Res* 2012;3:266–72.